Ein Beitrag zur optischen Serodiagnose der Syphilis nach Jacobsthal.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

VON

ACAD. LIBR. PAT. KIEL

Walter Kron
aus Berlin.

Tag der Promotion: 16. September 1911.

Emil Ebering, Berlin NW. 7, Mittelstr. 39.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. **Flügge.**

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535712_0070

I. Historisches.

Die Serodiagnose der Syphilis fußt auf einer Arbeit, die Bordet (3) im Jahre 1900 veröffentlichte und mit der er der Schöpfer der „Komplementbindungsreaktion" wurde. Bordet ging von der Tatsache aus, daß Choleravibrionen durch das Komplement nur dann gelöst werden, wenn sie „sensibilisiert", d. h. vorher mit einem inaktiven Choleraimmunserum zusammengebracht waren. Ebenso verhalten sich Erythrozyten bestimmter Tierarten und ihr inaktives Immunserum. Er versetzte nun zunächst Choleravibrionen mit frischem Meerschweinchenserum (Komplement) und fügte dann nach einiger Zeit Kaninchenerythrozyten und gegen diese gerichtetes inaktiviertes haemolytisches Immunserum hinzu (Ambozeptor). Die Haemolyse erfolgte prompt. Setzte er aber den Choleravibrionen außer dem Komplement noch das zu ihnen gehörige Immunserum zu und später wieder das haemolytische System (Erythrozyten haemolytisches Immunserum), so blieb die Haemolyse aus. Den Grund dieses Ausbleibens sah er darin, daß durch die vorher eingetretene Bakteriolyse das Komplement verbraucht worden war. Im Gegensatz zu Ehrlich und seiner Schule glaubte er also nicht an die Verschiedenheit eines bakteriolytischen und eines haemolytischen Komplements, sondern sah in dem frischen Meerschweinchenserum die Substanz, die sowohl Bakteriolyse wie Haemolyse auszulösen vermochte. Dagegen konnte er und Gengou sich von der Richtigkeit des von der Ehrlich'schen Schule aufgestellten Gesetzes von der Spezifität der Immunitätsvorgänge über-

zeugen, denn die Bindung des Komplements kam nur dann zustande, wenn die Bakterien durch ihr spezifisches Immunserum sensibilisiert waren. Diese „Komplementbindungsreaktion" wurde von Bordet und Gengou (5) nunmehr zum Nachweise spezifischer Ambozeptoren an den Seris von mit der Pest, Milzbrand, Typhus, Schweinerotlauf, Proteus vorbehandelten Tieren und an dem Serum eines Typhusrekonvaleszenten ausprobiert. Gengou (18) und andere dehnten die Komplementbindungsmethode dann auch auf Eiweißstoffe aus, und zeigten, daß die Sera von mit Eiweiß vorbehandelten Tieren in Verbindung mit dem homologen Eiweiß in hohem Maße die Eigenschaft der spezifischen Komplementbindung besaßen. Neisser und Sachs (37) nutzten diese Tatsache zur Differenzierung von Eiweiß, speziell zu forensischen Zwecken aus. Hiermit war die Brücke geschlagen zu einer klinischen Anwendung der Komplementbindungsreaktion. Wassermann und Bruck (45) waren es, die zuerst anstelle der Bakterienleiber wässrige Extrakte aus Bakterien, also gelöstes Bakterieneiweiß, anwandten und mit diesen die spezifische Komplementbindung erzielten. Nun war die Möglichkeit gegeben, diese spezifisch-pathologischen Eiweißsubstanzen auch in Körperflüssigkeiten und in wässrigen Extrakten aus infizierten Organen nachweisen zu können. In der Tat gelang dies Wassermann und Bruck bei der Tuberkulose einwandsfrei und auch bei der Meningokokkeninfektion wurden von ihnen analoge Befunde erhoben. Der Gedanke, daß bei der Syphilis ähnliche Vorgänge vorlägen, und die experimentelle Prüfung führten dann zu der epochemachenden Entdeckung der Serodiagnose der Syphilis durch Wassermann, Neißer und Bruck (46) im Jahre 1906.

Eine Fülle von Arbeiten folgten dieser Veröffentlichung der „Wassermannschen Reaktion". Man muß sie in zwei Gruppen teilen. Während die einen das Wesen der Reaktion zu klären suchten, handelten die anderen über ihre klinische Brauchbarkeit. Beide Fragen

sind scharf von einander zu trennen. Diese ist von allen Seiten anerkannt, jene stößt auf Widersprüche. Es stellte sich nämlich heraus, daß, während bei allen anderen Infektionskrankheiten die komplementbindenden Antikörper nur gegenüber einem spezifischen Antigen reagierten, bei der Wassermann'schen Reaktion anstelle des spezifisch-syphilitischen Materials auch unspezifisches, wie Extrakte aus nicht syphilitschen Organen, ja sogar chemisch darstellbare Stoffe verwandt werden konnten. Zuerst wies Weygandt in Würzburg darauf hin. Er teilte mit, daß ein wässriger Auszug aus einer normalen Milz mit der Zerebrospinalflüssigkeit eines Tabikers eine positive Reaktion ergeben hätte. Von Marie und Levaditi (30) wurde diese Mitteilung bestätigt. Sie fanden völlig unabhängig, daß ein wässriger Extrakt aus der normalen Leber eines Neugeborenen ebenfalls eine Haemolysehemmung in Verbindung mit der Cerebrospinalflüssigkeit eines Paralytikers verursachte, allerdings nur, wenn eine bedeutend größere Dosis des normalen, als des sphylitischen Extraktes verwendet wurde. Andere Autoren schlossen sich ihnen an. G. Meier und Porges (32), den Mitarbeitern Wassermanns, gelang es, durch Alkohol nicht nur aus syphilitischen, sondern auch aus normalen Lebern Stoffe (Lipoide) zu extrahieren, die ebensolche Resultate gaben wie die bisher verwendeten wässrigen Extrakte aus syphilitischer Leber. Sogar reine Lipoide (Lezithin, glykocholsaures Natrium) wurden mit Erfolg angewandt. Dieselben Autoren stellten die Fähigkeit syphilitischer Sera fest, Lezithin und glykocholsaures Natrium auszuflocken. Dies Verhalten der syphilitischen Sera ließ Zweifel an ihrer Antikörpernatur aufkommen und trug zur Aufstellung mehrerer Hypothesen bei. So stellten, anknüpfend an die letzterwähnten Arbeiten, Elias, Neubauer, Porges und Salomon (12) die Kolloidtheorie für die Wassermannsche Reaktion auf, die weiter unten noch besprochen werden wird. Sie entfernt sich vollkommen von der Antikörperhypothese

und fußt, während diese strukturchemische Beziehungen voraussetzt, auf physikalischen Erscheinungen.

Die Kolloidtheorie spielte aber nicht eine lediglich theoretische Rolle, sondern führte auch zu praktischen Versuchen. Eine Anzahl Forscher suchte serodiagnostisch auf dem Wege der „Fällungsreaktionen" weiterzukommen und so der verwickelten Komplementablenkungsmethode ganz aus dem Wege zu gehen. Die ersten derartigen Versuche waren schon von Fornet und Schereschewsky (15, 16) im Jahre 1907 ausgeführt worden. Diese Autoren brachten auf Grund ihrer Annahme, daß sich im Frühstadium der Syphilis im Serum Antigen, im Spätstadium Antikörper befinden, Sera von sekundär Syphilitischen und von metasyphilitisch Erkrankten durch Schichtung zusammen und konnten nachweisen, daß an der Berührungsfläche der Flüssigkeiten eine ringförmige Ausfällung entstand. Die Reaktion sollte nach der Meinung der Autoren eine streng spezifische und von großer diagnostischer Bedeutung sein. Nachprüfungen ergaben aber, daß diesen Befunden weder eine gewisse Regelmäßigkeit, noch Spezifität zugesprochen werden konnte. Auch die von L. Michaelis (33) in einem Falle beobachtete Präzipitierung beim Mischen eines Syphilisserums mit einem Syphilisleberextrakte konnte als vereinzelte Erscheinung kein praktisches Interesse gewinnen. Anders verhielt es sich mit den vorhin erwähnten Versuchen von G. Meier und Porges (32), durch syphilitisches Serum Lezithin aus seinen homogenen Suspensionen auszuflocken. Diese Ausflockungsreaktion fand sich sogar bisweilen bei frischen Primäraffekten und bei behandelten Fällen, bei denen die Wassermannsche Reaktion negativ ausfiel. Jedoch bald stellte sich heraus, daß die Lezithinausflockung auch durch Sera von Nichtsyphilitikern, namentlich bei Tuberkulose, Tumoren und akuten Infektionskrankheiten erzielt werden

konnte. Einen anderen Versuch, die Fällungen praktisch-diagnostisch zu verwerten, stellt die „Klausnersche Reaktion“ dar. Sie besteht in dem Auftreten von Fällungen beim Mischen von Syphilitikerserum mit destilliertem Wasser. Doch ist sie, wie auch Klausner (22) hervorhebt, von ganz unspezifischem Charakter. Elias, Porges, Neubauer und Salomon (12) selbst suchten auf ihrer Theorie eine Syphilisdiagnose aufzubauen. Sie glaubten in dem Natrium glykocholicum das Lipoid gefunden zu haben, das von Syphilitikerseris in denselben spezifischen Grenzen ausgeflockt wird, die sie auch für die Wassermannsche Reaktion gefunden zu haben angeben. Hier muß eingewendet werden, daß nach der Ansicht fast aller übrigen Autoren die Wassermannsche Reaktion gegenüber anderen Krankheiten von einer für unsere Zonen absoluten Spezifität ist. Es liegen ferner Beobachtungen vor, nach denen die Ausflockung mit Natrium glykocholicum auch mit sicher nicht syphilitischen Seris erzielt werden kann. [Paris-Sabarèanu (38)]. Nonne und Apelt (36) haben weiter bei syphilitischen Leiden des Zentralnervensystems Fällungserscheinungen in der Zerebrospinalflüssigkeit mit Buttersäure und Natron, resp. mit Ammoniumsulfat gefunden. Bei diesen Krankheiten entsteht ein angeblich aus Eiweiß bestehender Niederschlag, doch gilt die Reaktion nicht für Syphilis im allgemeinen, sondern eben nur für Paralyse, Tabes und Gehirnsyphilis.

In letzter Zeit ist nun Jacobsthal (20) mit einer neuen Fällungsreaktion hervorgetreten. Er arbeitet mit lipoidreichen syphilitischen Leberextrakten und schlägt vor, da die Präzipitation bei den trüben Extrakten schwer wahrnehmbar ist, das Siedentopf-Szigmondische Ultramikroskop zu Hilfe zu ziehen. In der Tat will er beim Zusammentreffen eines stark nach Wassermann positiv reagierenden Serums mit Leberextrakt fast regelmäßig eine Präzipitation im Ultramikroskope resp. bei Dunkelfeldbeleuch-

tung gesehen haben, auch wenn mikroskopisch keine Ausfällung stattgefunden hatte. Auf dieser Beobachtung baute er seine optische Serodiagnose der Syphilis auf. Ganz kürzlich haben Bruck und Hidaka (8) die Jacobsthalschen Präzipitate makroskopisch darzustellen versucht, indem sie Serum und alkoholischen Extrakt mischten und dies Gemisch 12 Stunden bei 2—4° im Eisschranke hielten. Obgleich sie gute Resultate bekamen, halten sie diese Methode doch nicht für praktisch brauchbar, um mit der Wassermannschen Reaktion konkurrieren zu können.

II. Theorie.

Die Kolloidtheorie, auf die sich auch die Jacobsthalsche Reaktion bezieht, steht im prinzipiellen Gegensatz zu der ursprünglichen Antikörperhypothese. Hier handelt es sich, wie erwähnt, um strukturchemische Beziehungen der Antikörper zu ihrem Antigen, dort um physikalische Erscheinungen. Der erste, der überhaupt die Ambozeptorennatur der komplementbindenden Antikörper angriff, war Moreschi (34). Er stellte bei Eiweißantiseris eine enge Beziehung zwischen Komplementbindung und Präzipitierung fest und führte demzufolge die Komplementbindung auf die mechanische Wirkung der Präzipitine und nicht auf Ambozeptoren zurück. Auch Gay (17) wies eine direkte Abhängigkeit der Komplementbindung von der Präzipitierung nach und sah ein mechanisches Niederreißen des Komplements nicht nur durch das entstehende, sondern auch durch das fertig gebildete Präzipitat. Außer ihnen nimmt noch eine ganze Reihe anderer Autoren den Standpunkt ein, daß ein direkter Zusammenhang zwischen Präzipitinen und komplementbindenden Stoffen besteht. Ihnen reihen sich diejenigen an, die Präzipitation und Komplementbindung, sowie überhaupt alle Immunitätsreaktionen auf kolloidale Erscheinungen und physikalische Zustandsänderungen in den reagierenden Medien zurückführen.

Die Hauptvertreter dieser Kolloidtheorie, soweit sie die Wassermannsche Reaktion betrifft, sind, wie schon erwähnt, Elias, Neubauer, Porges und Salomon (11). Die Theorie dieser vier Autoren betreffs des Wesens

der Wassermannschen Reaktion nimmt ihren Ausgang von Untersuchungen, die Meier und Porges (32) im Wassermannschen Laboratorium anstellten. Schon die oben erwähnte Entdeckung von Porges und Meier der lipoidophilen Eigenschaft des Syphilitikerserums schien für die Teilnahme kolloidaler Erscheinungen bei der Wassermannschen Reaktion zu sprechen, da ja Lipoide im wässrigen Medium kolloidalen Charakter haben. Noch mehr trug zu dieser Auffassung bei, daß kurz vorher Seligmann (40), und noch vor ihm Landsteiner und Stankovicz (26) die komplementbindende Fähigkeit von Kolloiden festgestellt hatten. Besonders deutlich aber schien der Zusammenhang zwischen Wassermannscher Reaktion und kolloidalen Prozessen zu werden, als Porges und Meier nachwiesen, daß dieselben Syphilitikersera, welche mit unspezifischen Kolloiden Komplement binden, auch imstande sind, Lipoide, insbesondere das Lezithin, aus Lösungen oder aus homogenen Suspensionen auszuflocken, eine Reaktion, die als besonders typisch für Kolloidreaktionen angesehen werden muß. Nun stellten Elias, Porges, Neubauer und Salomon die Behauptung auf von der Wesensgleichheit der Wassermannschen Reaktion und der Kolloidreaktionen. Nach ihrer Auffassung beruht die Wassermannsche Reaktion „auf der Fällung zweier miteinander reagierender Kolloide, die das Komplement adsorbieren", und sind als reagierende Bestandteile „gewisse hydrophile Kolloide des Extrakts und Globuline des Serums anzusehen, die infolge einer geringeren Stabilität im luetischen Serum eine größere Fällungszone verursachen".

Daß außer bei Syphilis auch bei anderen Krankheiten die Lecithinausflockung trotz negativer Komplementbindungsreaktion eintrat, änderte nichts an der Auffassung dieser Autoren. Sie nahmen ja als Ursache für die Lipoidausflockung keine neu auftretenden spezifischen pathologischen Stoffe an, sondern führten die Reaktion nur auf

eine qualitative, auch bei fieberhaften und kachektischen Krankheiten sehr häufig nachweisbare Veränderung normaler Bestandteile, nämlich eine leichtere Ausfällbarkeit der Serumglobuline, zurück. Außerdem glaubten sie dieselbe Unspezifität bei den erwähnten Krankheiten auch für die Komplementbindungsreaktion zeigen zu können. Diese Behauptung wird allerdings von fast allen anderen Untersuchern bestritten.

Die Anschauung, daß es sich bei der Wassermannschen Reaktion um kolloidale Fällungserscheinungen handelt, hat dann weitere Stützen gefunden. Liefmann (28) äußert folgende Ansicht: „Die Komplementablenkung gehört zu den Fällungserscheinungen, die durch die fällende Wirkung eines im Leberextrakt enthaltenen Stoffes auf Luesserum bedingt wird. Das wirksame Prinzip des Antigens ist die Seife. Wässrige Luesextrakte sind deshalb wirksamer, als Normalorganextrakte, weil der Seifengehalt der Luesorgane ein größerer ist. Durch die fällenden Substanzen des Extrakts wird nun das Globulin des Luesserums beeinflußt und damit der Normalambozeptor für Hammelblut unwirksam gemacht. Gleichzeitig wird das Globulin des Komplements angegriffen und vielleicht an den ausfallenden Normalambozeptor gebunden.“

Liefmann glaubt also, daß bei der Wassermannschen Reaktion Fällungen, wenn auch meist unsichtbarer Art, eintreten, die aber zur Komplementadsorption genügen. Diese Fällungen mit Hilfe des Ultramikroskopes resp. bei Dunkelfeldbeleuchtung gesehen zu haben, gibt, wie erwähnt, Jacobsthal (20) an. Zunächst macht er darauf aufmerksam, daß man bei den Fällungsreaktionen zwischen Eiweißfällung einerseits, wie z. B. bei der Klausnerschen Reaktion, und der Fällung von Lipoiden, glykocholsaurem Natrium, Lecithin usw., andererseits unterscheiden muß. Dafür, daß es sich bei der Wassermannschen Reaktion um eine Präzipitationserscheinung überhaupt mit späterer Adsorption des Komplements handle, will er den Beweis

gefunden haben durch einen Versuch, den er unabhängig und ohne Kenntnis der Gayschen Experimente anstellte. Er zentrifugierte das Gemisch Serum + Extrakt nach zweistündigem Brutschrankaufenthalte und konnte nun zeigen, daß in den oberen Partien des Zentrifugates kein hemmendes Agens mehr vorhanden war, während in den untersten, einen minimalen Niederschlag enthaltenden Partien diese Kraft unvermindert weiterbestand. Bei seiner Reaktion glaubt er es nicht mit Eiweißpräzipitaten zu tun zu haben, in denen Lipoidkügelchen eingeschlossen sind, sondern er meint, daß die Lipoidkügelchen zusammentreten, verkleben und miteinander schaumartige Strukturen bilden. Er warnt aber davor, aus der Morphologie der auftretenden Fällungen, auf die chemische Zusammensetzung des Präzipitates schließen zu wollen.

Ob nun die Kolloidhypothese, ob die Antikörperhypothese recht behalten wird, muß die Zukunft lehren. Das steht wohl fest, daß es sich bei der Wassermannschen Reaktion nicht um eine reine Kolloidfällung handeln kann. Gegen die Wesensgleichheit der Komplementbindungs- und Lipoidausflockungsreaktion sprechen besonders die divergenten Resultate, die mit den beiden Reaktionen erhalten werden. Vielleicht wirkt die gegenseitige Beeinflußung zweier Kolloide im Sinne einer Fällung begünstigend auf den spezifischen Vorgang der Komplementbindung — denn ein solcher spielt sicherlich mit — ein. In diesem Falle könnte man die Kolloidfällungshypothese dem Rahmen der von Wassermann und seiner Schule vertretenen dualistischen Annahme von dem Nebeneinanderhergehen zweier Prozesse bei der Wassermannschen Reaktion, eines spezifischen nud eines unspezifischen, einfügen. Von der Tatsache ausgehend, daß das spezifische Antigen allen unspezifischen Antigenen durch seine regelmäßigere Affinität zu den syphilitischen Seris überlegen ist, kam nämlich Wassermann, in Beibehaltung seiner Antikörperhypothese, aber

unter Würdigung der lipoidophilen Natur der Syphilitikersera zu der dualistischen Auffassung, daß es sich bei dem Antigen um eine Verbindung von Lipoiden mit ganz geringen, den Eiweißkörpern nahestehenden Substanzen handle, die nur dem syphilitischen Organismus eigen und für die Zuverlässigkeit der Reaktion ausschlaggebend sind. Er läßt es dahingestellt, ob es der Syphiliserreger selber oder ein von ihm stammendes resp. durch ihn hervorgerufenes, für die Syphilis spezifisches Produkt ist, das die Antikörperbildung veranlaßt und den ausschlaggebenden Bestandteil des syphilitischen Organextraktes darstellt. Zusammenfassend muß man sagen, daß die Frage, ob es sich bei der Affinität der komplementbindenden Stoffe gegenüber unspezifischen Lipoiden um eine lipoidaffine Gruppe des Ambozeptors oder um eine prinzipielle Verschiedenheit von den eigentlichen Ambozeptoren oder um eine neben der spezifischen Ambozeptorenwirkung einhergehende unspezifische Lipoidaffinität handelt, noch nicht gelöst ist.

III. Technik.

Auf Anregung von Herrn Geheimrat von Wassermann unterzog ich die Jacobsthalsche optische Serodiagnose der Syphilis einer Nachprüfung. Jacobsthal (20) bringt, wie schon mehrmals erwähnt, inaktiviertes Patientenserum und Leberextrakt zusammen und prüft sie bei Dunkelfeldbeleuchtung. Er gibt an, daß der verdünnte Extrakt allein im Dunkelfelde unzählige Kügelchen verschiedenen Kalibers, manchmal zu kleinen kokkenartigen Formen vereint, erkennen läßt, die durch das Gesichtsfeld tanzen. Die am häufigsten vorkommenden hell aufleuchtenden Kügelchen, die etwa die gleiche Größe zeigen, wie sie ungefärbte Staphylokokken bei Betrachtung mit Immersion darbieten, nennt er: Mikrosomen, daneben treten kugelige Gebilde auf, die etwa zwei- bis dreimal so groß sind als die Mikrosomen und als hell aufleuchtende Tröpfchen imponieren: die Liposomen. Endlich kommen ganz vereinzelt ziemlich große tropfige Gebilde vor: die Lipostagmen. Alle diese Gebilde sind in lebhaft tanzender Bewegung. Nur ganz selten findet Jacobsthal sie zu lockeren Konglomeraten = Traubenformen, verbunden. Dieses Bild geben aber nur die alkoholischen Syphilisleberextrakte, künstliche Extrakte sind ungeeignet, da bei ihnen die Lipoidelemente zu kleinkalibrig sind. Ein Serum allein erscheint leicht bläulich opaleszierend, — ein Ausdruck des kolloidalen Zustandes —, die Mikrosomen sind meistens nur in mäßiger Zahl vorhanden. Das trifft aber nach meinen Untersuchungen nicht bei lipaemischen Seris zu, bei denen sich massenhafte korpuskuläre Elemente finden. Bei positiver Reaktion tritt

eine Aenderung dieser Bilder ein. Zuerst sistiert beim Zusammenbringen von Serum und Extrakt die tanzende Molekularbewegung, allmählich treten dann die korpuskulären Elemente zu kleineren oder größeren Traubenformen zusammen. Diese werden zu etwas festeren Konglomeraten. Ist die Reaktion stark positiv, so werden aus den Konglomeraten Präzipitate. Nun verschwinden die kleinen Kügelchen vollkommen, der Untergrund, auf dem die Präzipitate liegen, sieht tiefschwarz aus. Diese Beobachtungen faßt Jacobsthal als optische Serodiagnose der Syphilis zusammen.

Die Technik, an die ich mich bei meiner Nachuntersuchung genau hielt, ist folgende: Zuerst kommt in sämtliche Reagenzröhrchen je 0,5 ccm physiologische Kochsalzlösung, dann wird die Extraktverdünnung hergestellt, und zwar wird der Extrakt in einer Menge von 0,4, je nach seinen Eigenschaften, von $^1/_5$ bis $^1/_9$ verdünnt. Man wendet nach Vorwärmung des Extrakts auf 40° die fraktionierte Extraverdünnung nach Sachs-Rondoni an, damit der Extrakt möglichst trübe wird. Es ist wichtig, den Extrakt in ein Fläschchen, nicht in ein Reagenzglas zu geben und die Kochsalzlösung unter leisem, gleichmäßigem, sanftem Umschwenken, nicht unter heftigem Schütteln, hinzufließen zu lassen. Endlich wird 0,1 ccm eine halbe Stunde bei 56° inaktiviertes Patientenserum hinzugefügt und der Röhrcheninhalt durch leichtes Schütteln gemischt. Notwendig ist es, jedesmal eine Extraktkontrolle anzulegen, die anstatt Serum die entsprechende Menge Kochsalzlösung enthält. Die Röhrchen kommen dann 2 Stunden in den Brutschrank bei 37°. Am folgenden oder am nächstfolgenden Tage findet die Beobachtung statt. Zur mikroskopischen Untersuchung sind sauber geputzte Objektträger Vorbedingung. Jacobsthal arbeitet mit dem Zeiß'schen Paraboloidkondensor für Dunkelfeldbeleuchtung und dem Zeißschen 3 mm Apochromaten mit den Kompensationsokularen 4 u. 8. Als Be-

leuchtung benutzt er hängendes Auerlicht und Schusterkugel. Er behauptet aber, dieselben Resultate mit einem gewöhnlichen Mikroskope und Sternblende erzielen zu können. Ich bediente mich des Reichert'schen „Neuen Spiegelkondensors F" (Plattenkondensor), Beleuchtung durch Nernstlampe. Die Beobachtung erfolgte mit starkem Trockensystem (D-D). Für Sera, bei denen schon makroskopisch eine Präzipitation vorhanden ist, ist eine mikroskopische Untersuchung natürlich nicht mehr nötig. Das Material soll mit einem kleinen Platinspatel vom Grunde des Gläschens entnommen werden.

Bei der Beurteilung der Resultate bot die Extraktkontrolle Schwierigkeiten. Jacobsthal bezeichnet Extrakte mit zu wenig morphologischen Elementen und solche mit Neigung zu spontaner Präzipitation als ungeeignet und sagt in dem Schlußworte seiner Arbeit ausdrücklich, daß die optische Serodiagnose nur bei Auswahl geeigneter Extrakte möglich sei. Er gibt auch an, daß einzelne Nachuntersucher an solchen ungeeigneten Extrakten gescheitert sind. Ich habe nun 10 verschiedene alkoholische syphilitische Leberextrakte, die mir in unserem Laboratorium zur Verfügung standen, nachgeprüft, die meisten von ihnen zeigten aber schon spontan Neigung zur Präzipitation, sodaß es unmöglich war, mit ihnen zu arbeiten. Nur 2 wiesen viele Lipoidelemente in gleichmäßiger Verteilung auf, boten also ein geeignetes Bild, aber auch bei ihnen war bisweilen Schollenbildung zu beobachten, trotzdem ich mich bemühte, die Verdünnung stets gleichmäßig und genau nach der Vorschrift herzustellen. Es gehört also Glück dazu, das richtige Bild zu treffen, da Zufälligkeiten bei der Verdünnung eine zu große Rolle spielen. Waren in der Emulsion große Präzipitate, so benutzte ich sie nicht. Eine Emulsion mit kleinen Konglomeraten dagegen konnte gebraucht werden, denn es stellte sich heraus, daß die Konglomerate von einem negativen Serum wieder gelöst werden — eine Tatsache, auf die auch Jacobs-

thal aufmerksam macht —, während sie sich bei einem positiven Serum deutlich vermehren und vergrößern. War weder ein Schwinden, noch eine deutliche Vergrößerung der Konglomerate zu verzeichnen, so wurde das Serum für negativ erklärt. Ich glaube also immer, auch anfangs, mit geeigneten Extrakten gearbeitet zu haben. Nachdem ich dann schon eine Anzahl Sera mit diesen Extrakten untersucht hatte, wurden mir von Jacobsthal liebenswürdigerweise zwei von ihm bereitete Syphilisleberextrakte zur Verfügung gestellt. Der eine von ihnen — Nr. 48 — verhielt sich ebenso, wie die von mir bisher benutzten. Auch er zeigte manchmal Neigung zu Konglomeration, war aber meistenteils brauchbar. Der andere — Nr. 27 — dagegen bot fast durchweg ein überaus günstiges Bild und wurde von mir zur weiteren Untersuchung verwendet. Er gab übrigens dieselben praktischen Resultate wie die vorher gebrauchten Extrakte. Woran es liegt, daß die Jacobthalschen Extrakte ein so viel günstigeres Bild zeigen, als die meisten anderen, steht dahin. Vielleicht beeinflussen kleine Modifikationen bei der Herstellung das optische Extraktbild. Die Tatsache aber, daß die meisten andern Extrakte unbrauchbar sind, und auch von den brauchbaren manche Verdünnungen wieder verworfen werden müssen, läßt schon Bedenken an der allgemeinen praktischen Durchführung der Methode entstehen, wenn man in Betracht zieht, welche Schwierigkeiten und Kosten es oft macht, überhaupt einen alkoholischen Extrakt zu erhalten.

IV. Praktische Resultate.

Schon vor mir hatten G. Meier, Bruck-Hidaka, H. Boas und O. Thomsen Versuche mit der Jacobsthalschen optischen Serodiagnose der Syphilis angestellt. G. Meier (31) konnte sich „von einer auch nur in Frage kommenden praktischen Brauchbarkeit dieser Methode nicht überzeugen". Bruck und Hidaka (8) kamen zu dem Resultate, daß „in der Tat auffällig häufig gerade bei positiv reagierenden Luesseren das Jacobsthal'sche Phänomen zu konstatieren ist". Andererseits haben sie bei ihren sich über mehrere hundert Seren erstreckenden Untersuchungen „eine ganze Anzahl positiver Sera, bei denen die Schollenbildung ausblieb und negativer Sera, bei denen sie zu konstatieren und von der bei Luesseren nicht zu differenzieren war", festgestellt. Sie glauben daher, „daß zwar der Befund, daß nämlich beim Vermischen von Luesseren und Organextrakten Fällungen auftreten, im Prinzipe zu Recht besteht, daß aber die zum Nachweise dieser Fällung angewandte Technik des Ultramikroskopes eine zu diffizile ist und selbst bei sorgsamstem Arbeiten zu Täuschungen führen kann". Die prinzipielle Richtigkeit der Reaktion erkennen sie also an, aber auch sie leugnen ihre praktische Brauchbarkeit. H. Boas (2) hat „bei der Untersuchung einer Reihe von Sera nach Jacobsthals Methode bei syphilitischen Seren die erwähnten Schollen und Konglomerate gesehen", es war ihm aber nicht möglich, „diese von ähnlichen Bildungen in normalen Sera unterscheiden zu können". Zu einem ähnlichen Resultate kam Oluf Thomsen durch Untersuchungen in Staten's Seruminstitute.

Im Gegensatze zu den meisten andern Nachuntersuchern gelang es mir bei meinen Untersuchungen nach einiger Uebung leicht, unspezifische Schollen von den spezifischen Präzipitaten zu unterscheiden. Jene erwiesen sich schon durch ihre Form und Struktur, oft auch durch ihre Farbe als Verunreinigungen (Staubkörnchen usw.), doch lassen sie sich bei peinlicher Sauberkeit der Deckgläschen und Objektträger überhaupt vermeiden. Es wurden im ganzen 170 Sera nach der Wassermann'schen und Jacobsthal'schen Methode vergleichend untersucht. Von diesen 170 Seris stammten 128 von Patienten, die ihr Blut zur Serodiagnose eingeschickt hatten. Unter den übrigen 42, die ich aus dem Rudolf-Virchow-Krankenhause erhielt, waren 34 Sera fiebernder, kachektischer Tuberkulöser und 8 Scharlachsera. Die vergleichende Untersuchung der letztgenannten 42 Sera ergab folgendes:

8 Scharlachsera:

Wasserm. Reaktion	Optische Serodiagnose	
	pos.	neg.
8 Sera neg.	—	8

34 Tuberkulosesera:

Wasserm. Reaktion	Optische Serodiagnose	
	pos.	neg.
33 Sera neg.	3	30
1 Serum pos.	1	—

Das nach beiden Methoden positiv reagierende Tuberkuloseserum stammte von einem Patienten mittleren Alters, der eine Infektion negierte, bei dem aber Verdacht auf Syphilis bestand. Die übrigen 3 Sera dagegen, die nach der Jacobs-

thal'schen Methode stark positiv reagierten, nach der Wassermann'schen Reaktion aber ganz glatte Lösung zeigten, gaben zu der Annahme, daß Syphilis vorlag, keinen Anlaß. Es ist zu erwähnen, daß auch mit der Wassermann'schen Reaktion einige Autoren, zuletzt Scheidemantel (41), bei schwerer Tuberkulose positive Reaktionen gefunden haben wollen, jedoch immer nur schwach positive, die nicht zur Diagnose „positiv" berechtigen. Und auch diese scheinen auf eine zu schwach lösende Ambozeptordosis zurückzuführen zu sein, denn Bauer und Meier (1) konnten bei 67 schwer tuberkulösen Fällen keine einzige inkomplette Reaktion erhalten. Es scheint also, da bei der Jacobsthal'schen Reaktion von 33 negativen Tuberkulosefällen 3 positiv waren, diese Methode denselben Mangel an Spezifität zu zeigen, der auch allen andern Fällungsreaktionen zukommt. Die Resultate der anderen 128 Sera sind:

Wasserm. Reaktion	Optische Serodiagnose	
	pos.	neg.
51 Sera positiv	31	20
77 „ negativ	7	70

Von den 51 nach der Wassermannschen Reaktion positiven Seris waren 10 schwach positiv. Nach der Jacobsthalschen Methode waren hiervon: 1 stark positiv (tertiäre Syphilis), 3 schwach positiv, 6 negativ. Dagegen waren unter den 31 nach Jacobsthal positiv reagierenden Seris 5 schwach positiv, die nach Wassermann starke Hemmung zeigten (1 Primäraffekt, 3 Fälle von sekundärer und ein Fall von tertiärer Syphilis). Im ganzen waren also von den nach der Wassermannschen Reaktion positiv reagierenden Seris nach der optischen Methode nur ca. 61 % positiv. Jacobsthal erhält 87 %.

Die große Differenz ist wohl hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß ich bei vielen zweifelhaften Bildern, bei

denen sich nur vereinzelte Konglomerate fanden, mir nicht die nötige Erfahrung zumutete, die Diagnose „positiv" auszusprechen, in Fällen, die Jacobsthal sicher wohl als solche angesehen hätte. Es ist ein großer Nachteil der optischen Methode, den Jacobsthal selbst zugibt, daß sie bei Grenzfällen sehr schwer zu beurteilende Resultate liefert und daher die Subjektivität eine viel größere Rolle spielt als bei der Wassermannschen Reaktion. Vollends tritt diese subjektive Beurteilung zu Tage, wenn man nicht mit so günstigen Extrakten arbeitet, wie ich zuletzt die Gelegenheit hatte, sondern wenn sich, wie ja leider so häufig, schon kleine Konglomerate in der Emulsion finden. Hier kann die Frage, ob die Konglomerate sich vergrößert haben, das heißt, ob das Serum positiv ist, nur ein sehr geübter Untersucher beurteilen.

Die 7 Sera, die nach der Wassermannschen Reaktion negativ, nach der optischen Methode dagegen positiv reagierten, waren: 1 Katatonie, 1 Coryza und 5 Fälle von behandelter Syphilis, von denen 4 eine einmalige Dosis Hata, 1 eine zweimalige Dosis Joha erhalten hatten. Letztere fünf Sera waren sämtlich schwach positiv. Fälle, die optisch positiv reagierten, und bei denen Syphilis sicher auszuschließen war, habe ich also ebensowenig wie Jacobsthal gesehen, ja es macht den Eindruck, als ob für die Sera behandelter Syphilitiker die Fällungsmethode ein noch feineres Reagens darstellt, als die Wassermannsche Reaktion. Diese Spezifität trifft aber nur bei kräftigen Leuten zu, bei den fiebernden, kachektischen Tuberkulösen ist sie, wie erwähnt, nicht gewahrt.

Vergegenwärtigen wir uns nun, welches die Vorteile und die Nachteile der optischen Reaktion sind, so muß zunächst anerkannt werden, daß die geringe Menge des zu untersuchenden Serums 0,1 ccm im Gegensatze zu 0,3 bei der Wassermannschen Reaktion, — in Fällen, bei denen man nicht viel Blut entnehmen kann, z. B. bei Säug-

lingen, ein gewisser Vorzug ist. Die anderen Vorteile, die Jacobsthal nennt, sind bedeutungsloser. Er gibt an, daß „an sich hemmende Sera“ nur nach seiner Methode untersucht werden können. Diese Selbsthemmung tritt aber bei frischen Seris sehr selten ein und findet sich meist nur bei alten oder fehlerhaft behandelten Seris. Auch der Einwand, daß ein solcher Untersucher aus der optischen Serodiagnose Nutzen ziehen könne, der „mit der Laboratoriumsarbeit zwar vertraut ist, aber nicht die Zeit und Mittel hat, um den ganzen komplizierten Apparat, der zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion notwendig ist, zu benutzen“, kann als widerlegt gelten, seitdem die Ganssschen Präparate im Handel sind. Die Kosten sind bei der Wassermannschen Reaktion nicht größer als bei der optischen Diagnose, denn gerade das Reagens, das am teuersten zu beschaffen ist — der Extrakt — wird auch zu dieser Methode gebraucht. Hier muß sogar das Material oft verworfen werden, wenn die Emulsion zu große Schollen zeigt, was bei der Wassermannschen Reaktion niemals nötig ist. Auch die Zeitersparnis beim Ansetzen des Versuches wird dadurch in das Gegenteil verwandelt, daß man die optische Reaktion frühestens nach 8 Stunden, besser aber erst am nächsten oder übernächsten Tage ablesen kann, ganz abgesehen von der Zeit, die das Mikroskopieren selbst beansprucht. Weitere Nachteile sind, wie erwähnt, das meist mangelhafte Extraktbild, die — oft daraus folgende — allzu große Subjektivität beim Beurteilen des Resultates, die mangelnde Spezifität und die schwächere Empfindlichkeit gegenüber positiven Seris, die allerdings bei behandelten Syphilitikern nicht vorhanden ist. Nimmt man noch dazu, daß die Dunkelfeldmethode viel subtiler und viel schwerer zu erlernen ist, als die Wassermannsche Reaktion, so kommt man zu dem Schlusse, daß die optische Serodiagnose in ihrer augenblicklichen Form noch nicht imstande ist, für

die Praxis der Wassermannschen Reaktion an die Seite gestellt zu werden. Größer ist die theoretische Bedeutung der Reaktion, da sie für die Kolloidhypothese eine wertvolle Stütze ist.

V. Zusammenfassung.

Eine Nachprüfung der optischen Serodiagnose der Syphilis nach Jacobsthal an einem Material von 170 Seris, die vergleichend mit der Wassermannschen Reaktion untersucht wurden, ergab folgendes Resultat:

1. Die meisten alkoholischen syphilitischen Leberextrakte bieten nicht das Bild, das zu einer exakten Diagnose durchaus notwendig ist, d. h. sie zeigen nicht viele Lipoidelemente in gleichmäßiger Verteilung, sondern neigen schon von Hause aus zu Schollenbildung. Auch von den sonst geeigneten Extrakten müssen manchmal Emulsionen aus demselben Grunde verworfen werden, da Zufälligkeiten bei der Verdünnung eine große Rolle spielen.

2. Der Prozentsatz der optisch positiv reagierenden Sera ist bedeutend geringer, als der nach der Wassermannschen Reaktion positiven, nur bei behandelten Syphilitikern scheint die optische Methode bisweilen feiner zu reagieren.

3. Bei kachektischen, fiebernden Tuberkulösen ist die Spezifität nicht gewahrt, dagegen kommen bei kräftigen Individuen keine positiven Resultate vor, wenn Syphilis ausgeschlossen ist.

4. Der subjektiven Beurteilung der Resultate ist ein größerer Spielraum gelassen, als bei der Wassermannschen Reaktion.

5. Die Methode erfordert mehr Zeit als die Wassermannsche Reaktion, da sie frühestens nach 8 Stunden, besser erst am nächsten Tage mikroskopisch abgelesen

werden kann. Auch gehört zum Arbeiten mit dem Dunkelfelde viel Uebung und Erfahrung.

Aus diesen Resultaten ergibt sich, daß die optische Serodiagnose in ihrer augenblicklichen Form für die Praxis nicht geeignet ist. Größeres Interesse bietet sie vom wissenschaftlichen Standpunkte aus, denn sie trägt zur Bestätigung der kolloidalen Auffassung der Syphilisreaktionen bei.

Für die Anregung und Durchsicht dieser Arbeit spreche ich Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. v. Wassermann, für die Beaufsichtigung der Experimente Herrn Dr. G. Meier meinen aufrichtigsten und ergebensten Dank aus.

Literatur.

1. Bauer, R. und G. Meier, Zur Technik und klinischen Bedeutung der Wassermannschen Reaktion. Wien. klin. Woch. 1908. Nr. 51, S. 1765.
2. Boas, H., Die Wassermannsche Reaktion, Berlin 1911. Verlag von S. Karger.
3. Bordet, Les sérums hémolitiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolisiques. Ann. de l'Inst. Past. 1900. Bd. XIV, S. 257.
4. — La méthode de mise en évidence des sensibilisatrices et ses applications récentes. Bull. de l'Acad. Royale de Méd. de Belgique. 26. 5. 1906.
5. Bordet-Gengou, Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimacrobiens. Ann. d. l'Inst. Pasteur, 1901. Bd. XV, S. 289.
6. Bruck, Die Serodiagnose der Syphilis. Berl. klin. Wochenschrift 1910. Nr. 7, S. 298. Ref.
7. Bruck und Stern, Ueber das Wesen der Syphilisreaktion. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. VI, Heft 4, S. 592.
8. Bruck und Hidaka, Ueber Fällungserscheinungen beim Vermischen von Syphilisseren mit alkoholischen Leberextrakten. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. VIII, Nr. 4, S. 476.
9. Elias, Porges, Neubauer und Salomon, Ueber die Ursachen der besonderen Reaktion syphilitischer Sera. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 11, S. 376.

10. — Ueber die Spezifität der Wassermannschen Syphilisreaktion. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 18, S. 652.
11. — Theoretisches über die Seroaktion auf Syphilis. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 26, S. 748.
12. — Ueber die Methodik und Verwendbarkeit der Ausflockungsreaktion für die Serodiagnose der Syphilis. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 23, S. 831.
13. Fornet, Zur Präzipitationsreaktion bei Syphilis. Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 2, S. 85.
14. Fornet und Schereschrewsky, Serodiagnose bei Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. Münch. med. Woch 1907, Nr. 30, S. 1471.
15. — Gibt es eine spezifische Präzipitationsreaktion bei Lues und Paralyse? Münch. med. Woch. 1908, Nr. 6, S. 282.
16. — Ueber die Spezifität der Präzipitationsreaktion bei Lues und Paralyse. Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 18, S. 874.
17. Gay, The fixation of alexines by specific serum precipitates. Centralbl. f. Bakteriol. 1905, Bd. 39, Heft 5, S. 603.
18. Gengou, Les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. Ann. de l'Inst. Pasteur 1902. Bd. XVI, S. 743.
19. Jacobsthal, E., Die optische Serodiagnose der Syphilis (Referat). Münch. med. Woch. 1909, Nr. 50, S. 2607.
20. — Versuche zu einer optischen Serodiagnose der Syphilis. Zeitschr. f. Immunitätsforschung, Bd. VIII, Nr. 1, S. 107.
21. Klausner, Neue Methode der Serodiagnose der Syphilis. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 7, S. 214.
22. — Klin. Erfahrungen über d. Präzipitationsphänomen mit destilliertem Wasser im Serum Syphilitischer. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 26, S. 940.

24. — Präzipitationsreaktion bei Syphilis. Prager med. Woch. 1908, Nr. 46, S. 605.
25. — Ergebnisse der Klausnerschen Syphilisreaktion. Deutsche med. Woch. 1909, Nr. 7, S. 328 (Ref.).
26. Landsteiner und Stankovicz, Ueber die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloidal gelöste Substanzen. Centralbl. f. Bakteriol. 1906, Bd. 42, S. 353.
27. Landsteiner, Müller und Pötzl, Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. Wien. klin. Woch. 1907, Nr. 15, S. 1565.
28. Liefmann, Mechanismus der Serodiagnose der Lues. Münch. med. Woch. 1909, Nr. 41, S. 2097.
29. Marie und Levaditi, Sur la réaction des anticorps dans la paralysie générale et le tabes. Bull. de l'Inst. Pasteur 1907, Nr. 3, S. 111.
30. — Les anticorps syphilitiques. Ann. de l'Inst. Pasteur 1907, Bd. 21, Nr. 2, S. 138.
31. Meier, G., Die Komplementbindung mit besonderer Berücksichtigung ihrer praktischen Anwendung. I. und II. Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung 1908 und 1909. Herausgegeben von Dr. Wolfgang Weichardt.
32. Meier G. und Porges, Ueber die Rolle der Lipoide bei der Wassermannschen Reaktion. Berl. klin. Woch. 1908, Nr. 15, S. 731.
33. Michaelis, L., Präzipitinreaktion bei Syphilis. Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 46, S. 1477.
34. Moreschi, Zur Lehre von den Antikomplementen. Berl. klin. Woch. 1905, Nr. 37, S. 1181.
35. — Zur Lehre von den Antikomplementen. 2. Mitteilung. Berl. klin. Woch. 1906, Nr. 4, S. 100.
36. Nonne-Apelt, Ueber fraktionierte Eiweißausfällung in der Spinalflüssigkeit von Gesunden, Luetikern, funktionell und organisch Nervenkranken und über ihre Ver-

wertung zur Differentialdiagnose der Dementia paralytica, Tabes dorsalis, tertiären und abgelaufenen Syphilis. Arch. f. Psychiatrie 1908, S. 433.

37. Neißer-Sachs, Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. Berl. klin. Woch. 1905, Nr. 44, S. 1388.
38. Paris und Sabarèanu, La séroprécipitation chez les syphilitiques par le glycocholate de soude. C. R. de la Soc. Biolog. 1910, S. 290.
39. Pöschl, V., Einführung in die Kolloidchemie. Dresden 1910. Verlag von Theodor Steinkopff.
40. Seligmann, Beitrag zur Frage der sogenannten Komplementbildung. Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 32, S. 1013.
41. Scheidemantel, Erfahrungen über die Spezifität der Wassermannschen Reaktion, die Bewertung und Entstehung inkompletter Hemmungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911, Bd. 51, Heft 5 und 6, S. 482.
42. Wassermann, Ueber die praktische Bedeutung der Komplementbindung. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten und Hygiene der Haustiere 1906, Bd. I, Heft 2 u. 3, S. 97.
43. — Die Serodiagnostik der Syphilis und ihre praktische Bedeutung für die Medizin. Vortrag in Wien. Wien. klin. Woch. 1908, Nr. 21, S. 745.
44. — Diskussion zum Vortrag von Lesser: Weitere Ergebnisse der Serodiagnostik der Syphilis. Verein f. inn. Medizin. Deutsche med. Woch. 1909, Nr. 9, S. 420.
45. Wassermann-Bruck, Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorenwirkung? Med. Klinik 1905, Nr. 55, S. 1409.
46. Wassermann, Neißer und Bruck, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche med. Woch. 1906, Nr. 19, S. 745.
47. Wassermann, Neißer, Bruck und Schucht, Weitere Mit-

teilungen über den Nachweis spezifisch-luetischer Substanzen bei Komplementverankerung. Zeitschr. f. Hyg. 1906, Bd. 55, Heft 3, S. 451.

48. Wassermann und G. Meier, Serodiagnostik der Syphilis. Münch. med. Woch. 1910, Nr. 24, S. 1277.

Lebenslauf.

Ich, Walter Kron, bin am 5. Dezember 1885 zu Berlin geboren als Sohn des Nervenarztes Sanitätsrat Dr. Kron und dessen Ehefrau Margarete, geb. Stein. Ich bin freireligiös. Meine Schulbildung erhielt ich auf dem Kgl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Berlin, das ich Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich studierte Medizin an den Universitäten Berlin und Freiburg. Michaelis bestand ich die ärztliche Vorprüfung in Berlin, am 13. August 1910 beendete ich das Staatsexamen, ebenfalls in Berlin. Mein praktisches Jahr leistete ich ab an der I. Inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit und am Kgl. Institute für Infektionskrankheiten zu Berlin.